

## 노인에서의 갑상선 기능 상태와 치매

울지대학교 의과대학 울지대학병원 가정의학교실, \*연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학교실

김상환 · 최희정 · 이혜리\*<sup>†</sup>

**연구배경:** 현성 갑상선 질환뿐만 아니라 무증상 갑상선 질환은 심혈관계 질환과 관련이 있다고 하며, 여러 역학연구에서 심혈관계 질환의 위험요인은 알츠하이머병의 위험을 증가시킨다고 한다. 갑상선 기능 상태가 치매에 영향을 미치는가에 대해 살펴보고자 한다.

**방법:** 본 연구는 2000년부터 2004년까지 경기 지역 일개 정신건강병원 노인 병동에 입원한 환자를 치매군으로 대학병원 검진센터에 내원한 사람들 중 인지기능이 정상인 사람들을 대조군으로 하였다.

**결과:** 본 연구 대상자 중에서 치매군은 110명 였으며, 평균 연령은  $68.9 \pm 7.8$ 세 였다. 치매군에 있어 무증상 갑상선 기능항진증은 12명이며, 무증상 갑상선 기능저하증은 6명, 현성 갑상선 기능저하증은 2명으로, 대조군에 비해 갑상선 자극호르몬 농도가 감소된 경우가 상대적으로 많았다( $P=0.04$ ). 교육 정도, 고혈압, 당뇨병, 콜레스테롤을 통제하여 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 갑상선 자극호르몬의 정상 기준치( $0.45 \sim 4.5$  mIU/L)에 비해 감소된 갑상선 자극호르몬 농도를 가진 집단에서 치매에 대한 비교비가 4.00 (95% 신뢰구간 1.04 ~ 15.39)으로 유의하게 증가하였다. 반면 증가된 갑상선 자극호르몬 농도를 가진 집단에서는 유의하지 않았다.

**결론:** 본 연구에서 무증상 갑상선 기능항진증은 치매를 가진 환자에서 상대적으로 많았다.

**중심 단어:** 갑상선 기능항진증, 갑상선 기능저하증, 치매, 노인

### 서 론

고령자에서는 갑상선 기능의 이상이 흔하게 나타날 뿐만 아니라 갑상선 기능의 이상이 있어도 비전형적인 증상이 주를 이루며 일반적으로 노인 연령층에 흔한 정신적, 신체적 문제와 흡사한 증상을 보이는 경우가 많아 특별히 가능성을 생각하고 있지 않으면 진단에 이르기 어려울 수 있다.<sup>1)</sup> 노인에서는 젊은 연령에 비하여 갑상선기능항진증이 호발하지는 않는 것으로 보이며, 노인 연령의 0.4% 정도에서 현증을 지니는 갑상선기능항진증이 발견되지만 무증상인 경우는 이보다 훨씬 많아 거의 6.5%에 이르는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 정상원 등<sup>3)</sup>은 국내의 성인 남성 4,639명을 대상으로 조사한 결과 이중 75명 (1.6%)에서 무증상 갑상선 기능항진증을 보였으며 TSH의 농도에 따른 무증상 갑상선 기능항진증의 비율을 0.1 mIU/L 이하에서는 55.5%, 0.11~0.2 mIU/L에서는 68.9%,

0.21~0.29 mIU/L에서는 85.3%로 보고하였다.

임상에서 가장 흔히 접하게 되는 내분비 질환의 하나가 노인에서의 갑상선 기능저하증인데, 미국에서의 경우 특별한 갑상선 질환의 병력이 없는 경우 4~8.5%에서 갑상선 기능 이상이 나타나며,<sup>4)</sup> 연령의 증가에 따라 갑상선 기능의 이상의 빈도가 증가되어 60세 이상 여성의 경우 거의 20%에서 무증상 갑상선 기능저하증이 나타난다.<sup>5)</sup> 갑상선 기능은 정상이면서 TSH만 상승되어 있는 경우 무증상 갑상선 기능저하증이라 하며, 정재훈 등<sup>6)</sup>에 의하면 국내의 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 1,000명당 18.2명이라고 하며, 60세 이상에서의 유병률은 인구 1,000명당 25.4명으로 관찰되어 고령에서 유병률이 더 높다고 한다.

갑상선 기능과 치매에 관한 연구는 지난 수십 년간 광범위하게 이루어 졌다. 현재 현성 갑상선 질환은 치매나 알츠하이머병의 발생과 관련이 없다고 일반적으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 반면에 무증상 갑상선 질환, 즉 증가 또는 감소된 갑상선 자극호르몬 농도와 정상 T<sub>3</sub>와 T<sub>4</sub> 농도에서는 인지장애<sup>8,9)</sup>와 알츠하이머병<sup>10)</sup>과의 관련성에 대해 종종 보고되고 있다. 그러나 무증상 갑상선 기능저하증<sup>11,12)</sup>과 무증상 갑상선 기능항진증에서<sup>10,13)</sup> 치매나 알츠하이머병과의 관련성에 대해서는 아직 일치된 의견이 없다.

접수일: 2005년 5월 23일, 승인일: 2007년 1월 15일

<sup>†</sup>교신저자: 이혜리

Tel: 02-3497-3480, Fax: 02-3463-3287

E-mail: love0614@yumc.yonsei.ac.kr

최근 역학연구에서는 55세 이상 노인을 대상으로 전향적으로 2년간 추적 관찰한 결과 무증상 갑상선 기능항진증인 경우 치매 그리고 알츠하이머병의 발생이 증가하였다고 한다.<sup>10)</sup>

현성 갑상선 질환뿐만 아니라 무증상 갑상선질환은 심혈관계 질환 또는 위험요인과 관련이 있다고 한다.<sup>14-16)</sup> 또한 여러 역학연구에서 심혈관계 질환의 위험요인은 알츠하이머병의 위험을 증가시킨다고 하며, 그 증상을 악화시킨다고 한다.<sup>17,18)</sup> 이에 저자들은 갑상선 자극호르몬 농도에 따라 구분되는 갑상선 기능 상태가 치매에 영향을 미치는가에 대해 살펴보고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구 대상 및 기간

본 연구는 2000년부터 2004년까지 경기 지역 일개 정신건강병원 노인병동에 입원한 환자를 대상으로 하였다. 입원한 환자 중 DSM IV (Diagnostic and statistical manual, IV)에 근거하여 치매로 진단을 받은 환자들을 연구 대상으로 하였으며, 입원 당시 혈액검사, 일반화학검사, 갑상선 기능 검사 등과 간이정신상태검사 (Mini-mental status examination, MMSE) 등 신경정신학적 검사들을 시행 받았다.

본 연구의 대조군은 2004년 4월부터 2005년 4월까지 건강검진을 위해 대전지역 일개 대학병원 검진센터에 내원한 사람들 중 50세 이상 성인은 1,731명이며, 환자군과 비교하여 연령을 2세 단위로, 그리고 성별로 짝짓기를 통해 선정하였다. 과거력상 갑상선 질환이 있는 경우와 의사 면담 시 인지기능 저하를 보이는 경우는 제외하였다.

### 2. 갑상선 기능 상태

본 연구의 대상자 중에서 치매군은 내원 당시 갑상선 기능 검사로 TSH, fT4 (정상범위, 9~20 pmol/l), T3 (정상범위, 0.9~2.5 nmol/l)를 시행 받았다. 대조군은 갑상선 선별 검사로 TSH, fT4를 함께 시행 받았다. 갑상선 자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH)의 정상 참고치는 기존 연구마다 다소 차이가 있어, 본 연구에서는 Surk 등<sup>19)</sup>이 제시한 0.45~4.5 mIU/L로 하였다.

### 3. 통계 및 분석방법

본 연구에서 치매군과 대조군의 나이, 성별, 교육 정도 등의 인구사회학적 특성과 흡연력, 고혈압, 당뇨병 등의 동반 질환, 그리고 일반혈액검사 및 일반화학검사의 비교에는 연속형 변수인 경우 t-test를, 범주형 변수인 경우

$\chi^2$ -test를 사용하였다. 또한 치매군과 대조군에 있어 현성, 무증상 갑상선 질환의 빈도를 구하였으며, 치매군과 대조군에 있어 갑상선 기능 상태와의 관련성에는  $\chi^2$ -test를 사용하였다. 정상 갑상선 자극호르몬 농도를 보이는 집단을 기준으로 하여 갑상선 자극호르몬 농도의 높고 낮음에 따라 교육 정도, 고혈압, 당뇨병, 콜레스테롤을 통제하였을 때 치매와의 관련성이 있는가를 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 수집된 자료는 SAS System for Windows V9.0을 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 치매군과 대조군의 일반적인 특성

본 연구 대상자 중에서 치매군은 110명이었으며, 평균 연령은 68.9±7.8세였다. 치매군에 비해 대조군에서 현재 흡연 중인 경우가 상대적으로 많았으며, 교육 정도가 상대적으로 높았다(각각 P<0.01). 두 군 간에 고혈압, 당뇨병, 혈중 총 콜레스테롤에는 차이가 없었다(표 1).

Table 1. Baseline characteristics between dementia and control group.

Unit: No (%), mean ±S.D			
Characteristics	Dementia (n=110)	Control (n=110)	P-value*
Age (yr)	68.9 ±7.8	68.8 ±7.7	0.965
Sex (male)	46 (41.8)	46 (41.8)	1.000
History of smoking			
Non-smoker	92 (83.6)	67 (60.9)	0.001
Ex-smoker	6 ( 5.5)	20 (18.2)	
Current smoker	12 (10.9)	23 (20.9)	
Levels of education			
No education	22 (20.0)	15 (13.6)	0.009
Elementary-middle	49 (44.6)	34 (30.9)	
High school	26 (23.6)	30 (27.3)	
≥college	13 (11.8)	31 (28.2)	
Hypertension	46 (41.8)	60 (54.5)	0.059
Diabetes	26 (23.6)	18 (16.4)	0.178
Weight (kg)	56.0 ±10.2	60.8 ±10.2	0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.9 ±1.7	14.0 ±1.3	<0.001
Glucose (mg/dL)	100.9 ±34.9	101.8 ±34.9	0.844
Uric acid (mg/dL)	4.1 ±1.5	5.1 ±1.4	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	189.5 ±43.9	194.4 ±33.7	0.356

\*P-value by t-test (continuous variables) or  $\chi^2$ -test (categorical variables).

Table 2. Clinical thyroid status of patients with dementia.

Unit: No (%)

Clinical thyroid status	Dementia (n=110)	Control (n=110)
Abnormally low thyrotropin	12 (10.9)	3 (2.7)
Overt	0 (0.0)	0 (0.0)
Subclinical TSH<0.1	2 (1.8)	2 (1.8)
0.1≤TSH<0.45	10 (9.1)	1 (0.9)
Normal thyrotropin	90 (81.8)	94 (85.5)
Abnormally high thyrotropin	8 (7.3)	13 (11.8)
Overt	2 (1.8)	1 (0.9)
Subclinical 10≤TSH	1 (0.9)	0 (0.0)
4.5≤TSH<10	5 (4.5)	12 (10.9)

P=0.036 by  $\chi^2$ -test.

## 2. 치매군과 대조군에 있어 갑상선 기능 상태 비교

치매군에 있어 갑상선 자극호르몬의 농도가 감소된 12명 중에서 현성 갑상선 기능항진증은 0명이며, 무증상 갑상선 기능항진증에서 갑상선 자극호르몬의 농도(mIU/L)가 0.1 이상 0.45 미만인 10명, 0.1 미만이 2명이었다. 갑상선 자극호르몬의 농도가 증가된 8명 중에서 현성 갑상선 기능저하증은 2명이며, 무증상 갑상선 기능저하증의 6명은 갑상선 자극호르몬의 농도가 4.5 이상 10 미만인 5명, 10 이상이 1명이었다.

치매군에 있어 갑상선 자극호르몬 농도가 감소된 경우가 12명(10.9%), 증가된 경우가 8명(7.3%)로 대조군에 비해 갑상선 자극호르몬 농도가 감소된 경우가 상대적으로 많았다(P=0.04)(표 2).

## 3. 갑상선 기능 상태와 치매와의 관련성

교육 정도, 고혈압, 당뇨병, 콜레스테롤을 통제하였을 때 치매와의 관련성이 있는가를 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 갑상선 자극호르몬의 정상 기준치(0.45~4.5 mIU/L)에 비해 감소된 갑상선 자극호르몬 농도를 가진 집단에서 치매에 대한 비교비가 4.00 (95% 신뢰구간 1.04~15.39)로 유의하게 증가하였다. 반면 증가된 갑상선 자극호르몬 농도를 가진 집단에서는 유의하지 않았다(표 3).

## 고 찰

본 연구에서 무증상의 갑상선 기능항진증은 치매를 가진 환자에서 상대적으로 많았다. 건강검진을 받은 50

Table 3. Logistic regression for dementia according to thyroid status.

Variables	$\beta$	S.E	P-value	OR*	95% CI
≤Middle <sup>†</sup>	-0.024	0.428	0.955	0.976	0.422~2.258
High school <sup>†</sup>	-0.759	0.470	0.106	0.468	0.186~1.176
≥College <sup>†</sup>	-1.435	0.522	0.006	0.238	0.086~0.662
Low thyrotropin <sup>‡</sup>	1.387	0.687	0.044	4.004	1.042~15.394
High thyrotropin <sup>‡</sup>	-0.692	0.533	0.194	0.500	0.176~1.421

$\beta$ : parameter estimate, S.E: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval, \*:Odds ratios adjusted for level of hypertension, diabetes, cholesterol, <sup>†</sup>:compared to no education, <sup>‡</sup>:compared to normal thyrotropin.

세 이상 성인은 1,731명이며, 이중에서 갑상선 자극호르몬의 농도가 0.45 mIU/L보다 감소된 경우가 51명 (2.9%)이며, 4.5 mIU/L보다 증가된 경우가 143명(8.3%)으로 나타났다. fT4 농도를 함께 측정된 1,488명 중에서 현성 갑상선 기능항진증과 현성 갑상선 기능저하증은 각각 6명 (0.4%)이었다. 국내의 한 보고에서는 종합병원의 성인 건강 검진자 10,543명을 대상으로 TSH가 저하(0.39 mIU/L 이하)인 경우는 240명(2.3%), TSH가 상승(5.1 mIU/L 이상)된 경우는 123명(1.2%)으로 나타났다고 한다. 연령별 분포를 보면 50대 2,777명 중에서 현성 갑상선 기능항진증은 33명(1.2%), 무증상의 갑상선 기능항진증은 52명 (1.9%), 현성 갑상선 기능저하증은 13명(0.5%), 그리고 무증상의 갑상선 기능저하증은 27명(1.0%)이었다고 한다. 60대 1,934명에서는 각각 11명(0.6%), 45명(2.3%), 10명 (0.5%) 그리고 21명(1.1%)였다.<sup>20)</sup> 국내의 다른 보고에서는 성인 남성 4639명을 대상으로 조사한 결과 갑상선 자극호르몬이 감소(0.29 mIU/L 이하)된 경우는 106명(2.3%)으로 이중 75명에서 무증상 갑상선 기능항진증을 보였으며, 갑상선 자극호르몬이 증가(5.01 mIU/L 이상)된 경우는 15명(0.3%)으로 이중 14명에서 무증상 갑상선 기능저하증을 보였는데<sup>3)</sup>, 이는 본 연구의 대상자보다 연령이 다르고, 갑상선 자극호르몬의 정상 기준치의 범위가 본 연구의 기준치(0.45~4.5 mIU/L)보다 넓기 때문으로 여겨진다. 외국의 경우 연령의 증가에 따라 갑상선 기능의 이상의 빈도가 증가되어 60세 이상 여성의 경우 거의 20%에서 무증상 갑상선 기능저하증이 나타난다고 하며<sup>5)</sup>, 현성 갑상선 기능항진증은 노인 연령의 0.4% 정도에서 발견되지만 무증상인 경우는 이보다 훨씬 많아 거의 6.5%에 이르는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup>

본 연구에서는 치매군보다 대조군에서 흡연을 하는 경우가 상대적으로 많았다. 21개의 환자-대조군 연구들의 메타분석결과 흡연을 하는 경우에 알츠하이머병은 26% 감소한 것으로 나타났지만, 2개의 코호트연구에서는 흡연을 하는 경우에서 추후 알츠하이머병의 발생은 증가하였다고 한다. 이는 생존 편견과 다른 연구 방법상의 문제가 발생하기 때문으로 생각된다.<sup>21)</sup>

이전의 보고들에 의하면 갑상선 기능 상태와 치매와의 관련성에 대한 아직 논란이 많으며, 갑상선 기능저하증이 관련 있다는 주장<sup>22,23)</sup>과 갑상선 기능 상태와 치매와는 관련이 없다는 주장<sup>24,25)</sup>이 있다. 본 연구에서는 치매군에 있어 갑상선 자극호르몬 농도가 감소된 경우가 12명(10.9%), 증가된 경우가 8명(7.3%)로 대조군에 비해 갑상선 자극호르몬 농도가 감소된 경우가 상대적으로 많으며, 갑상선 자극호르몬이 감소된 경우 갑상선 자극호르몬이 정상인 군에 비해 치매가 4배 증가하였다. Dobert 등<sup>26)</sup>은 감소된(TSH < 0.3 mIU/L) 또는 경계성의(TSH 0.3 ~ 0.5 mIU/L) TSH는 대조군의 경우 10%인 데 비해 알츠하이머병은 23%, 혈관성 치매는 52%에서 관찰되었다고 한다. Rotterdam 연구에서 1,843명의 55세 이상 노인을 대상으로 무작위 전향적으로 2년간 추적 관찰한 결과 갑상선 기능 상태와 치매 그리고 알츠하이머병과의 관련성은 갑상선 자극호르몬 수치가 감소된 경우 나이와 성별을 보정하였을 때 치매 발생은 3.5배, 그리고 알츠하이머병은 3.5배 증가한다고 하였다.<sup>10)</sup> 또한 본 연구와는 대상에서 차이가 있지만, 정상 갑상선 기능(TSH: 0.5 to 6 mIU/L)을 가진 178명의 알츠하이머병을 가진 환자와 291명의 인지기능이 정상인 대조군을 대상으로 한 연구에서는 TSH의 낮은 삼분위수 집단이 높은 삼분위수 집단에 비해 알츠하이머병 발생이 2배 많았다는 보고도 있다.<sup>13)</sup>

갑상선기능항진증과 치매와의 관련성에 대한 가설의 근거로는 다음과 같다. 첫째, 갑상선 기능항진증은 신경세포에 있어 갑상선 호르몬의 직접 효과를 통해 치매와 관련 있다고 하며 산화 스트레스의 증가<sup>27)</sup>, 과사성 신경세포 사멸<sup>28)</sup>은 증가된 갑상선 호르몬 농도 때문이라고 한다. 단순히 갑상선 자극호르몬이 감소된 경우에서는 현증인 경우보다 무증상 갑상선 기능항진증의 경우가 많지만, 무증상 갑상선 기능항진증의 경우 매년 5%에서 현성 갑상선 기능항진증으로 진행한다고 한다.<sup>29)</sup> 둘째, 신경퇴행이나 다른 갑상선 질환 또는 약물로 인해 갑상선 자극분비호르몬(thyroid releasing hormone, TRH)의 분비가 감소되고, 그 결과로 갑상선 자극호르몬이 감소할 수가 있다. 갑상선 자극분비호르몬이 아세틸콜린의 생성과 분비를 증가시키므로 아세틸콜린의 상대적 결핍을

가져온다고 한다.<sup>30)</sup> 그러나 이 경우에 있어 갑상선 호르몬(T4) 농도가 감소될 것으로 예상되는데, 로테르담 연구에서 T4 농도는 추적기간 동안 치매가 된 사람들에 있어 높게 측정되었으므로<sup>10)</sup>, 낮은 TSH 농도는 이차적인 원인이 아니라 일차적인 무증상 갑상선 기능항진증을 반영하는 것이라 생각할 수 있다. 셋째, 현성 갑상선 질환뿐만 아니라 무증상 갑상선질환과 심혈관계 질환 또는 위험요인과의 관련성은 잘 알려져 있는데<sup>14-16)</sup>, 갑상선 기능과 치매, 특히 알츠하이머병의 관련성을 설명하는 데 있어 심혈관계 위험요인을 매개하는 데 역할을 한다고 가정할 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 이미 치매가 있는 환자들에서 갑상선 기능을 조사한 환자-대조군 연구로 선택편견이 있을 수 있다. 그러나 대조군의 경우 갑상선 자극호르몬에 따른 분류에서 전체 건강검진 대상자와 비슷하였다. 다만 갑상선 자극호르몬이 4.5 mIU/L보다 증가된 경우가 13명(11.8%)로 전체 건강검진 대상자보다 다소 높은 것은 정재훈 등<sup>6)</sup>의 보고와 같이 고령에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률이 더 높기 때문으로 생각한다. 또한 사회적 경제적 상태가 치매에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 고려가 부족하였다. 치매환자나 노인 환자의 경우 직접적으로 경제활동을 하는 경우가 드물고 많은 경우에 가족들의 지원으로 생활하기 때문에 직접적인 경제 상태를 비교하기가 어려운 형편이다. 다만 본 연구의 대상인 정신병원 노인병동은 서울지역 일개 의과대학에서 직접 운영하는 것으로 초기에서 중기의 치매 환자에게 여러 프로그램을 적용하는 기관이다. 이곳의 한 달 입원료가 검사비를 제외하고 150~200만원으로 주로 중상류층에서 이용하고 있어 건강검진센터를 이용하는 대상자들은 중산층 이상이 많으므로 사회적 경제적 상태가 큰 영향을 미치지 않았으리라 생각된다.

갑상선 질환과 치매는 노인에서 흔한 질병으로 두 질병 간의 관련성에 대한 연구는 지속적으로 필요하리라 여겨진다. 향후 대규모의 전향적인 연구를 통해 갑상선 질환으로 인한 치매의 발생에 있어 심혈관계 위험인자 등의 영향에 대한 연구가 필요하리라 본다.

## ABSTRACTS

### Thyroid Status and Dementia in Old Age

Sang Hwan Kim, M.D., M.P.H., Hee Jeong Choi, M.D., Ph.D., Hye Ree Lee, M.D., Ph.D.\*†

Department of Family Medicine, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Department of Family Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine\*, Seoul, Korea

**Background:** The relationship between clinical as well as subclinical thyroid disease and cardiovascular disease has been reported. Epidemiological evidence is accumulating that vascular risk factors increase the risk of AD. We sought to investigate the relationship between thyroid function and dementia.

**Methods:** We examined patients who were admitted to geriatric ward of one psychiatric hospital in Kyong-Gi. The control group was individuals who underwent check up at a health promotion center of one university hospital in Daejeon.

**Results:** The number of patients with dementia was 110. In the dementia group, there were 12 people with subclinical hyperthyroidism, 6 with subclinical hypothyroidism, and 2 with apparent hypothyroidism. After controlling for education, hypertension, diabetes and total cholesterol, multiple logistic regression yielded the odds ratio for dementia to be significantly higher in the group with low levels of thyroid stimulating hormone compared to the normal group (OR 4.00, 95% confidence interval 1.04~15.39).

**Conclusion:** We found a significant relationship between dementia and subclinical hyperthyroidism. (J Korean Acad Fam Med 2007;28:173-178)

**Key words:** hyperthyroidism, hypothyroidism, dementia, elderly

## 참 고 문 헌

1. 송영기, 김원배, 김태용. 노인에서 흔한 갑상선 질환들. 임상노인의학회지 2005;6(1):125-31.
2. Diez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111:480-5.
3. 정상원, 장상유, 조정진. 건강검진에서 갑상선자극호르몬 측정의 의의와 갑상선 기능이상자의 유병률. 가정의학회지 1993;14(11):752-9.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgeway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1998 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
6. 정재훈, 김병준, 최윤호, 신명희, 김성훈, 민웅기 등. 건강검진 수진자를 대상으로 한 갑상선중독증과 갑상선기능저하증의 유병률 조사. 대한내분비학회지 1999;14:301-13.
7. Lopez O, Huff FJ, Martinez AJ, Bedetti CD. Prevalence of thyroid abnormalities is not increased in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1989;10:247-51.
8. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. Neurology 2002;58:1055-61.
9. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B, et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999;54:M111-6.
10. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53:733-7.
11. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. Biol Psychiatry 1996;40:714-25.
12. Christie JE, Whalley LJ, Bennie J, Dick H, Blackburn IM, Blackwood DH, et al. Characteristic plasma hormone changes in Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 1987;150:674-81.
13. van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. Neurology 2004;62(11):1967-71.
14. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. Heart 2000;84:455-60.
15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270-8.
16. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. Am Heart J 2001;142:838-42.
17. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. Neurobiol Aging 2000;21: 153-60.
18. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001;322:1447-51.
19. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291: 228-38.
20. 오미경, 천경수, 정승문, 류대식, 박민수, 정상식 등. 영동지

- 역 일개 종합병원의 성인 건강 검진자에서 갑상선 질환의 유병률. 가정의학회지 2001;22:1363-74.
21. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97(1):15-28.
  22. Breteler MM, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURDEN RISK Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:S36-42.
  23. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Schmechel D, Simon AH, Weinberg T, et al. Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann Neurol* 1983;14: 507-15.
  24. Small GW, Matsuyama SS, Komanduri R, Kumar V, Jarvik LF. Thyroid disease in patients with dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:538-9.
  25. Yoshimasu F, Kokmen E, Hay ID, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. The association between Alzheimer's disease and thyroid disease in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1991;41: 1745-7.
  26. Dobert N, Hamscho N, Menzel C, Peters J, Frolich L, Tsolkis A, et al. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET. *Acta Med Austriaca* 2003;30:130-3.
  27. Videla LA, Sir T, Wolff C. Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun* 1988;5:1-10.
  28. Chan RS, Huey ED, Maecker HL, Cortopassi KM, Howard SA, Iyer AM, et al. Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol* 1996;6:481-91.
  29. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995;46:197-204.
  30. Kinoshita K, Kawashima K, Kawashima Y, Fukuchi I, Yamamura M, Matsuoka Y. Effect of TA-0910, a novel thyrotropin-releasing hormone analog, on in vivo acetylcholine release and turnover in rat brain. *Jpn J Pharmacol* 1996;71: 139-45.